

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



特許公報

(2000円)

特許公報

昭和49年11月27日

特許長官 殿

1発明の名称

ニヨウソルイ セイノウカウ

3-イソオキサゾリル尿素類の製造法

2発明者

オオサカヒガシミヨンクユゲトショウ

大阪府大阪市東住吉区船里町2の126

スミモトシンザイロウ

岸本信三郎 (ほか3名)

3特許出願人 郵便番号 541

オオサカヒガシミヨンクユゲトショウ

大阪府大阪市東住吉区船里町3丁目12番地

シヨノギキイタク

(1921) 塩野義製薬株式会社

ヨシノシキギョウ

代表者 吉利一雄

4代理人 郵便番号 553

大阪市福島区鶯洲上2丁目42番地

塩野義製薬株式会社特許部 (電話 06-458-5861)

弁理士 (6703) 岩崎光隆

5添付書類の目録

(1) 明細書

/通  
/通  
/通

(2) 委任状

(3) 圖書副本

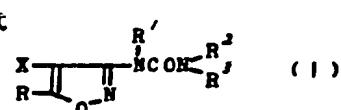
## 明細書

1発明の名称

3-イソオキサゾリル尿素類の製造法

2特許請求の範囲

一般式



(式中、Rは水素、アルキル基またはアリール基、R'は水素またはアルキル基、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は水素、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アラルキル基、アリール基、アルコキシ基またはアルキチオ基を表わし、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>は直接または他のヘテロ原子を含んで間接的に連結して含窒素環を形成してもよく、Xは水素、アルキル基またはハロゲンを表わし、RとXは連結してアルキレン基を形成してもよく、また上記アルキル基、アラルキル基およびアリール基はハロゲン、アルキル基、ニトロ基およびヒトロキシ基から選ばれた1以上の置換基を有してもよい。)

で示される3-イソオキサゾリル尿素類の製造に

⑯ 日本国特許庁

## 公開特許公報

⑪特開昭 51- 63170

⑬公開日 昭51. (1976) 6.1

⑭特願昭 49-136722

⑮出願日 昭49. (1974) 11. 27

審査請求 未請求 (全8頁)

庁内整理番号 6516 49

6762 44

6762 44

6422 49

⑯日本分類

16 E342

16 E34

30 F372.21

30 F932

⑮Int.CI?

C07D261/06

C07D261/201

AD1N 9/22

除して。

⑯3-イソオキサゾリルアミン (Y) とイソシアニ酸またはそのエステル (N) を反応させて3-イソオキサゾリル尿素 (1) (R' = 水素) を生成させること:

⑰イソシアニ酸3-イソオキサゾリルエステル (N) とアミン (V) を反応させて3-イソオキサゾリル尿素 (1) (R' = 水素) を生成させること:

⑱3-イソオキサゾリルアミン (Y) とカルバミド酸の反応性誘導体 (W) を反応させて3-イソオキサゾリル尿素 (1) を生成させること:

⑲3-イソオキサゾリルカルバミド酸の反応性誘導体 (W) とアミン (V) を反応させて3-イソオキサゾリル尿素 (1) を生成させること:

⑳3-イソオキサゾリル尿素 (1) (X = 水素) をハロゲン化して対応する4-ハロゲノイソオキサゾリル (1) (X = ハロゲン) を生成させること: または

㉑R', R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> のうち少なくとも1個が水素で



エニル、ナフチルなど、アルコキシ基としてはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなど、アルキルチオ基としてはメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ベンチルチオなど、ハロゲンとしては塩素、フッ素、臭素、ヨウ素など、アルキレン基としてはテトラメチレン、ペントメチレンなどがそれぞれ例示される。

本発明方法の第1および2工法はイソシアニ酸もしくはイソシアニ酸エステルとアミンとの反応であつて、常法によつて室温下または冷却下もしくは加熱下に適当な不活性溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ジオキサン、ジグリム、ジメチルホルムアミド）中実施すればよい。反応を円滑に行うために塩基性触媒（例えば、ピリジン、トリエチルアミン）を添加してもよい。

第3および4工法はカルバミド酸の反応性誘導体（例えば、ハロゲニド、エステル）とアミンとの反応であつて、塩基性触媒（例えば、ピリジン、トリエチルアミン）の存在下不活性溶媒を使用もししくは使用せずに加熱下に実施すればよい。溶

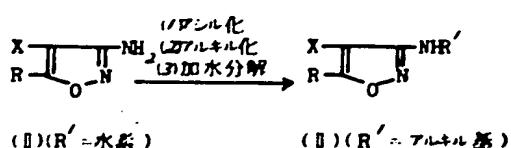
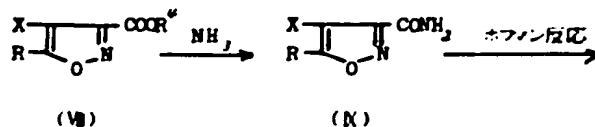
媒としては、ジメチルホルムアミド、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ベンゼンなどが例示されるが、ピリジンなどの塩基性触媒を溶媒としてかねてもよい。

第5工法はイソオキサゾール核の4位のハロゲン化であつて、このハロゲン化はクロル化、臭素化、ヨウ素化などを含む。これらの反応はそれぞれの常法によつて、ハロゲン化剤、触媒、溶媒、温度条件などを適宜選択して実施すればよい。

第6工法は活性アミノ基のアルキル化またはアルキルチオ化であつて、 $R'$ 、 $R''$ および $R'''$ のうち少なくとも1つが水素である尿素（I）を原料物質として使用し、その水素をアルキル基またはアルキルチオ基に置換されればよい。アルキル化に際しては、通常のアルキル化剤が一般に使用できる。例えば、メチル化について述べると、臭化メチル、ヨウ化メチルなどのハロゲン化メチル、ジメチル硫酸、シアノメタン、メタンスルホン酸メチル、トルエンスルホン酸メチルのような有機酸メチル、ホルムアルデヒドとギ酸の混合物、ホルムアルデ

ヒドと還元剤の組合せなどが挙げられる。またアルキルチオ化に際しては、例えば、ハロゲン化アルキルスルフェニルを使用する方法が採用される。これらの反応はそれぞれの常法によつて、温度、溶媒などの反応条件を適宜選択して実施すればよい。

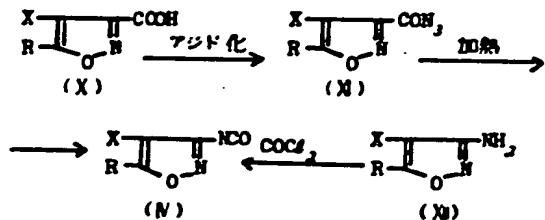
本発明方法で原料物質として使用されるアミン（II）は次式に示されるように対応するカルボン酸エステル（VII）から導かれる：



（X）はカルボン酸基を表わし、（II）および（III）は前記と同意義を有する。

他の原料であるイソシアニ酸エステル（IV）は

次式に示されるように対応するカルボン酸（X）またはアミン（Y）から導かれる：



（X）中、RおよびXは前記と同意義を有する。）かくして得られる3-イソオキサゾリル尿素類（II）は新規化合物であつて、除草剤または殺蟲剤として有用である。

以下に本発明方法の実施例を挙げる。

#### 実施例1

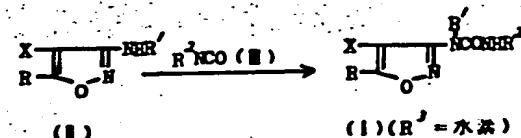
3-アミノ-5-セーブチルイソオキサゾールノルム29gを無水ベンゼン140mlに溶解し、これにかきませながらイソシアニ酸メチルエステルとノロタおよびトリエチルアミンの3組を加え、混合物を室温下に約3時間かきませ、一夜放置し、さらに1時間加熱還流させる。氷冷後、反応液よ

特製昭51-63170(4)

り析出した結晶を沪取し、酢酸エチルより再結晶すると融点  $182.0 \sim 182.5^{\circ}\text{C}$  の無色針状晶として  $1-\text{メチル}-3-(3-\text{セチル}-3-\text{イソキサンゾリル})\text{尿素}$   $216.1^{\circ}\text{C}$  を得る。

### 案例 2~65

下記の原料物質(?)を使用し、実施例1と同様に反応を行い、対応する目的物質(1) ( $R^3 =$ 水素)を得る：



(以下余白)

実験例 番	I			II		目的物質(1) sp. bp 又は IR
	R	X	R'	R <sup>2</sup>		
2	H	H	H	Me	1655-1660	
3	Me	H	H	Me	2140-2150	
4	Et	H	H	Me	1575-1590	
5	Pr	H	H	Me	1550-1560	
6	i-Pr	H	H	Me	1120-1130	
7	c-Pr	H	H	Me	1370-1380	
8	Ph	H	H	Me	1955-1960	
9	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	H	Me	1930-1940	
10	Me	H	H	Et	1330-1345	
11	i-Pr	H	H	Et	1225-1235	
12	t-Bu	H	H	Et	1790-1805	
13	Me	H	H	Pr	930-967	
14	i-Pr	H	H	Pr	885-895	
15	t-Bu	H	H	Pr	1340-1350	
16	Me	H	H	i-Pr	1180-1190	
17	i-Pr	H	H	i-Pr	1150-1160	
18	t-Bu	H	H	i-Pr	1340-1350	
19	Me	H	H	Bu	895-905	
20	i-Pr	H	H	Bu	710-720	
21	t-Bu	H	H	Bu	695-715	
22	Me	H	H	Et	1100-1110	
23	i-Pr	H	H	Et	815-825	

24	t-Bu	H	H	A1	1300-1310
25	Me	H	H	c-He	1640-1680
26	1-Pr	H	H	c-He	161.5-1635
27	t-Bu	H	H	c-He	1925-1930
28	H	H	H	Ph	1870-1885
29	Me	H	H	Ph	1880-1890
30	Et	H	H	Ph	157.0-158.5
31	Pr	H	H	Ph	1600-1610
32	1-Pr	H	H	Ph	1780-1790
33	t-Bu	H	H	Ph	198.5-199.5
34	c-Pr	H	H	Ph	158.5-1600
35	Ph	H	H	Ph	3105-3115(d)
36	$-(CH_2)_4-$	-	H	Ph	1870-1880
37	Me	H	H	$\alpha$ -Tol	169.5-1700
38	1-Pr	H	H	$\alpha$ -Tol	164.5-1660
39	t-Bu	H	H	$\alpha$ -Tol	188.5-1900(d)
40	Me	H	H	p-C <sub>6</sub> -Ph	203.5-207.0(d)
41	1-Pr	H	H	p-C <sub>6</sub> -Ph	1740-1750
42	t-Bu	H	H	p-C <sub>6</sub> -Ph	188.5-1900(d)
43	Me	H	H	p-Br-Ph	201.5-2030(d)
44	1-Pr	H	H	p-Br-Ph	1740-1770(d)
45	t-Bu	H	H	p-Br-Ph	1925(d)
46	H	H	Me	Me	630-640
47	Me	H	Me	Me	77.0-78.0

48	Et	H	Me	Me	74.0-75.0
49	Pr	H	Me	Me	45.0-46.0
50	i-Pr	H	Me	Me	77.3-78.5
51	c-Pr	H	Me	Me	67.0-68.0
52	t-Bu	H	Me	Me	130.0-131.0
53	Ph	H	Me	Me	132.0-133.0
54	$-(CH_2)_4-$	-	Me	Me	82.5-83.5
55	t-Bu	H	Me	$^{34}_C-Ph$	128.5-129.5
56	t-Bu	C <sub>6</sub>	Me	Me	155.0-156.0
57	Me	H	Et	Me	37.0-38.0
58	t-Bu	H	Me	Bu	169.0-169.7 $\text{cm}^{-1}(CC_6)$
59	i-Bu	H	H	Me	148.3-149.5
60	i-Bu	H	Me	Me	123-125°C/0.66664g
61	i-Bu	H	Me	Et	139-141°C/0.66664g
62	t-Bu	H	Me	Et	126-128°C/0.66664g
63	t-Bu	H	Et	Me	106.5-107.5 165.3-160.3
64	t-Bu	H	Me	Et	$\text{cm}^{-1}(CC_6)$
65	t-Bu	Br	H	Me	160.5-161.0

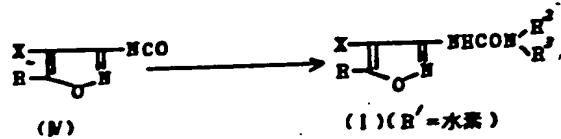
注) 上記表中の略号は下記の意味を有する: H(水素)、  
Me(メチル基)、Et(エチル基)、Pr(プロピル基)、Bu  
(ブチル基)、Ph(フェニル基)、Al(アリル基)、He  
(ヘキサル基)、T(トリル基)、c-(ヘクロー)、1-(  
イソ-)、t-(ターシャリイ-)、m-(メタ-)、p-(パ  
ラ-)、d(分離点)、mp(融点°C)、bp(沸点)、IR(赤外線吸収スペクトル)。

## 実施例 66

イソシアニ酸5-セーブチル-3-イソオキサブリルエステル(99%)をベンゼン/20mlに懸濁させ、これに2-メチルブチルアミン/1.5gを加え、3時間還流させる。冷卻、反応液から溶媒を留去し、残渣をシリカゲルの薄層クロマトグラフィーに付し、1-ブチル-1-メチル-3-(5-セーブチル-3-イソオキサブリル)尿素(273g)を得る。本品はヘキサンより再結晶し、融点65.5~66.5°Cの結晶を得る。収率82.5%。

## 実施例 67~135

下記の原料物質(Ⅳ)を使用し、実施例66と同様に反応を行い、対応する目的物質(Ⅰ)(R'=水素)を得る：



実施例 No.	Ⅱ		目的物質(Ⅰ)(R'=水素)		mp, bp 又は IR
	R	X	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	
67	t-Bu	H	Me	Me	119.5~120.5
68	Me	H	H	H	201~203(4)
69	t-Bu	H	H	H	179.5~180.5
70	Me	H	Me	Me	150.5~151.5
71	t-Bu	H	Me	As	90.0~91.0
72	t-Bu	H	Me	Met	106.0~107.0
73	Me	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-	O-	170.0~171.0
74	i-Pr	H	Me	Me	69.0~70.0
75	i-Bu	H	Me	Me	90.5~91.0
76	i-Pr	H	Me	Bu	167.0, 161.6 cm <sup>-1</sup> (CCl <sub>4</sub> ) 167.8, 61.2
77	i-Bu	H	Me	Bu	cm <sup>-1</sup> (CCl <sub>4</sub> ) 88.5~89.5
78	t-Bu	H	Me	Bt	88.5~89.5
79	t-Bu	H	Et	Et	122.0~123.5
80	t-Bu	H	Pr	Pr	73.0~80.5
81	t-Bu	H	i-Pr	i-Pr	200~205(4)
82	t-Bu	H	Et	Bu	167.0, 161.2 cm <sup>-1</sup> (CCl <sub>4</sub> )
83	t-Bu	H	Me	c-He	149.5~150.5
84	t-Bu	H	Me	Ph	122.5~123.0
85	t-Bu	H	Me	Bz	107.0~108.0
86	t-Bu	H	As	As	167.6, 161.0 cm <sup>-1</sup> (CCl <sub>4</sub> ) 61.1
87	t-Bu	H	Bu	Bu	cm <sup>-1</sup> (CCl <sub>4</sub> ) 112.0~113.0
88	t-Bu	H	i-Bu	i-Bu	112.0~113.0

89	Me	H	Me	Bu	79.0~80.0
90	Me	H	Me	As	89.0~90.0
91	Me	H	Me	Met	91.0~92.0
92	Me	H	H	o-Ph-Ph	170.0~171.0
93	Me	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -Ph	208.0~209.0
94	Me	H	H	p-NO <sub>2</sub> -Ph	253~254(4)
95	Me	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	-	193.0~194.0
96	Me	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	-	159.0~160.0
97	Et	H	Me	Me	86.5~87.5
98	Et	H	Me	Bu	168.2, 162.4 cm <sup>-1</sup> (CCl <sub>4</sub> )
99	Et	H	Me	As	46.5~47.5
100	Et	H	Me	Met	67.0~68.0
101	Et	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-	121.5~122.0
102	Pr	H	Me	Me	88.0~89.0
103	Pr	H	Me	Bu	168.0, 162.2 cm <sup>-1</sup> (CCl <sub>4</sub> )
104	Pr	H	Me	As	53.0~57.0
105	Pr	H	Me	Met	64.0~65.0
106	Pr	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-	108.5~109.0
107	i-Pr	H	Me	As	53.5~56.5
108	i-Pr	H	Me	Met	54.4~55.5
109	i-Pr	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-	130.5~131.5
110	i-Bu	H	Me	As	23.5~27.0
111	i-Bu	H	Me	Met	82.0~83.0
112	i-Bu	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-	109.5~110.5

113	t-Bu	H	H	s-Bu	132.5~134.0
114	t-Bu	H	H	i-Bu	121.5~122.0
115	t-Bu	H	H	t-Bu	180.5~183.5
116	t-Bu	H	H	<sup>34</sup> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -Ph	226.5~227.0
117	t-Bu	H	H	Bz	136.5~137.5
118	t-Bu	H	H	<sup>a</sup> -Me-Bz	118.0~119.0
119	t-Bu	H	Me	Pr	76.0~77.0
120	t-Bu	H	Me	i-Pr	90.5~91.5
121	t-Bu	H	Me	s-Bu	113.5~114.5
122	t-Bu	H	Me	i-Bu	113.5~114.5
123	t-Bu	H	Me	t-Bu	149.0~151.0
124	t-Bu	H	Me	He	167.9, 161.3 cm <sup>-1</sup> (CCl <sub>4</sub> )
125	t-Bu	H	Me	<sup>a</sup> -Me-Bz	121.0~122.0
126	c-Pr	H	Me	Me	145.0~146.0
127	c-Pr	H	Me	Met	77.5~78.5
128	Ph	H	Me	Me	183.0~185.0
129	Ph	H	Me	Met	128.0~129.0
130	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	H	Me	Me	164.5~165.5
131	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	H	Me	Met	111.5~112.0
132	t-Bu	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	-	132.0~137.5
133	t-Bu	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	-	114.0~115.0
134	t-Bu	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-	172.0~180.0 171.7, 159.5 cm <sup>-1</sup> (CCl <sub>4</sub> )
135	H	H	Me	Met	205.0~207.0(4)
136	H	H	<sup>34</sup> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Ph	H	205.0~207.0(4)

137	H	H	Me	Me	1135-1143
138	t-Bu	H	Met	H	1470-1480

注) 右中の略号は下記の意義を有する: Met(メトキシ基), Bz(ベンジル基), s-(セカンダリィー)。その他は前記と同意義を有する。

### 實例例 139

1,1-ジメチル-3-(5-セーブチル-3-イソオキサゾリル)尿素/0.99gを乾燥したジメチルホルムアミド/10mLに溶解し、室温下にかきませつつ50℃水蒸化ナトリウムヨク5gを加え、60℃で5分間加温する。10℃に冷却し、ヨク化ジメチルヨク6gを乾燥したジメチルホルムアミド30mLに溶かした溶液を加え、1時間で滴下し、50℃で5分間加熱し、溶液を留去する。残液に水/50mLを加え、クロロホルムで抽出する。クロロホルム層を無水芒硝で乾燥し、溶液を留去し、残液をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーに付し、融点90~91.0℃の結晶として1,1-ジメチル-3-(5-セーブチル-3-イソオキサゾリル)尿素/0.94gを得る。

150	t-Bu	H	Bu	Me	Et	130-135°C/100-110/0.25-0.4
151	Me	H	Bu	Et	Me	140-145°C/85-90/0.67-0.9

（2）監督は脚本と原画を打てる。

文選卷之三

1-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素を使用し、実験例No.39と同様に反応を行い、融点22.0～28.0°Cの結晶として1-(3-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素2/3相当および融点146.0～147.0°Cの結晶として1-(メチル-1-(3-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素4/3相当をそれぞれ収率として得る。

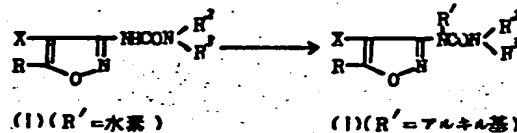
寒風集

1-(5-ミ-ブチル-3-イソオキサゾリル)尿素を用い、実験例139と同様に反応を行い、融点900~910°Cの結晶として1,1-ジ-トリ-  
メチル-3-(5-ミ-ブチル-3-イソオキサ-  
ゾリル)尿素5.61g相当、融点1500~  
1510°Cの結晶として1,3-ジメチル-3-(  
5-ミ-ブチル-3-イソオキサゾリル)尿素

收率 93.8%

寒風例 140-151

下記の原料物質(1)(R' = 水素)を使用し、実験例139と同様に反応を行い、対応する目的物質(1)(R' = アルキル基)を得る:



実験例 No.	(1)(R'=水素)				目的物質(1)X R'=アリル基)		
	R	X	R'	R'	R'	mp, bp または IR	
140	Me	H	Me	Me	Me	103-105°C(浴槽) 0.25mm <sup>2</sup>	
141	Et	H	Me	Me	Me	1130-1140°C/0.25mm <sup>2</sup>	
142	Pr	H	Me	Me	Me	1130-1160°C/0.25mm <sup>2</sup>	
143	1-Pr	H	Me	Me	Me	1050-1070°C/0.30mm <sup>2</sup>	
144	1-Bu	H	Me	Me	Me	1230-1240°C/0.50mm <sup>2</sup>	
145	c-Pr	H	Me	Me	Me	1300-1310°C/0.50mm <sup>2</sup>	
146	Ph	H	Me	Me	Me	1651, 1623cm <sup>-1</sup> (OC <sub>2</sub> )	
147	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-	Me	Me	Me	131-137°C/0.30mm <sup>2</sup>	
148	H	H	Me	Me	Me	91-9.2°C/0.30mm <sup>2</sup>	
149	t-Bu	H	Bu	Me	Me	130-135°C(浴槽) 0.25mm <sup>2</sup>	

2.246相当および融点1340~1350°Cの  
結晶としてノーメナル-ノ-（5-ヒープチル-  
3-イソオキサゾリル）尿素46.77%相当をそ  
れぞれ吸収として燃る。

寒風集·卷之二

1-メチル-3-(5-セーブチル-3-イソオキサツリル)尿素を使用し、実験例139と同様に反応を行い、融点150～151.0°Cの結晶として13-ジメチル-3-(5-セーブチル-3-イソオキサツリル)尿素16.3g相当および融点90.0～91.0°Cの結晶として113-トリメチル-3-(5-セーブチル-3-イソオキサツリル)尿素33.9g相当をそれぞれ収率として得る。

宋史稿卷之三

1-メチル-3-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素 0.3108 g 無水エタノール 1 mL およびナトリウム 0.048 g からなるナトリウムエトキシドに加え、室温下 15 分間かきませたのち、エタノールを減圧除去する。残渣に無水ベン

ゼン3回を加え、硫酸ジメチルロ27.9を滴下し、室温下2時間かきませたのち、さらに1時間40分間還流する。冷後、不溶物を沪去し、ベンゼン溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水で順次洗浄し、無水芒硝にて乾燥し、溶媒を留去する。残液をカラムクロマトグラフィーにより精製し、2,3-ジメチル-3-(5-メチロ-3-イソオキサゾリル)尿素0.197gを得る。収率52.3%。

#### 実験例156

3-アミノ-5-メチルイソオキサゾール49.06gにピリジン30mlと塩化ジメチルカルバモイル11.8gを加え、60°Cにてより時間かきませる。ピリジンを減圧留去し、残液に水100mlと5ml氷酢酸を加えて再び100°Cとし、クロロホルムで抽出する。クロロホルム層よりクロロホルムを留去し、残液に1.5mlメタノール性水酸化ナトリウム溶液を加え、室温に2日間放置し、溶媒を留去する。残液に水100mlを加え、塩酸性としたのち、クロロホルムで再び抽出し、クロロホルム層を水洗し、芒硝で乾燥し、溶媒を留去する。

特開昭51-63170の  
残液をシリカゲルを使用してカラムクロマトグラ  
フィーに付して精製し、融点150.5~151.5  
°Cの結晶として1,1-ジメチル-3-(5-メチ  
ル-3-イソオキサゾリル)尿素0.4735gを得る。収率52.3%。

#### 実験例157

3-アミノ-5-メチルイソオキサゾール  
ソールを使用し、実験例156と同様に反応を行  
い、融点90.0~91.0°Cの結晶として1,1-ジ  
メチル-3-(5-メチル-3-イソオ  
キサゾリル)尿素を得る。

#### 実験例158

1-メチル-3-(5-セーブチル-3-イソ  
オキサゾリル)尿素1.97gをピリジン30mlに  
溶解し、-30~-40°Cに冷却下塩化ブチルス  
ルフェニル1.33gを加える。混合物を-30~-  
40°Cで6時間、さらに室温一夜放置する。  
反応液を常法により処理し、油状物として1-メ  
チル-1-ブチルチオ-3-(5-セーブチル-  
3-イソオキサゾリル)尿素0.31gを得る。

3-イソオキサゾリル)尿素0.31gを得る。

IR: 1698, 1606cm<sup>-1</sup> (CCl<sub>4</sub>)。

#### 実験例159

1-メチル-3-(5-メチル-3-イソオキ  
サゾリル)尿素を使用し、実験例158と同様に  
反応を行い。油状物として1-メチル-1-ブチ  
ルチオ-3-(5-メチル-3-イソオキサゾリ  
ル)尿素を得る。IR: 1693, 1618cm<sup>-1</sup> (CCl<sub>4</sub>)。

#### 実験例160

1,1-ジメチル-3-(5-セーブチル-3-  
イソオキサゾリル)尿素2.18gと無水酢酸ナト  
リウム0.939gを冰酢酸100mlに溶解した溶液に  
臭素1.65gを加える。これを50°Cにてより時間  
間攪拌し、冰水100mlを注加し、塩化メチレン  
にて抽出する。有機層を炭酸水素ナトリウムの飽  
和水溶液と水で順次洗浄し、減圧濃縮して溶媒を  
留去する。残液をシリカゲルを使用してカラムク  
ロマトグラフィーにて精製したのち、1,1-ジ  
メチル-3-イソオキサゾリル)尿素を得る。  
収率70.6%。

1-ジメチル-3-(4-ブロモ-5-セーブチル  
-3-イソオキサゾリル)尿素を得る。

#### 実験例161

1-(5-セーブチル-3-イソオキサゾリル)  
カルバミド酸メチルエスチルヨクタジメチル  
アミン20mlを加え、封管中100°Cにてより時  
間加熱する。反応液よりジメチルアミンを留去し、  
残液をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーに  
て精製し、1,1-ジメチル-3-(5-セーブチ  
ル-3-イソオキサゾリル)尿素2.53gを得る。

#### 実験例162

1-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)カ  
ルバミド酸メチルエスチルを使用し、実験例161  
と同様に反応を行い、1,1-ジメチル-3-(5-  
メチル-3-イソオキサゾリル)尿素を得る。  
収率69.5%。

#### 実験例163

3-アミノ-5-メチルアミノ-3-セーブチルイソオキサ  
ゾリル1.54gをトルエン50mlに溶解し、室温

## 4. 前記以外の発明者

クサン クサン  
 滋賀県草津市草津2の4の4  
 ユキナガヒサジウ  
 行水府二郎  
 トヨノウケンヒガノセムラオオアツシヨンカワ  
 大阪府豊能郡東能勢村大字吉川13の342  
 インツカイチウ  
 石冢一郎  
 イケダハタチ  
 大阪府池田市畠町619の6  
 メタジツオ  
 田実男

下塩化水素ガスを30分間導入し、1時間そのまゝかきませたのち、減圧留去して過剰の塩化水素ガスを除く。トルエン30gを追加し、50～70°Cにて3時間ホスゲンガスを導入する。混合液を室温下に一夜放置し、浴温40～45°Cにてトルエンを留去する。残液にピリジン20gとジヒドロアミン1gを加え、50°Cにて6時間かきませる。反応液よりピリジンを減圧留去し、残液に水20gを加え、塩酸酸性としたのち、クロロホルムにて抽出する。クロロホルム層を減圧絞りし、残液をシリカゲルのカラムクロマトグラフーに付して融点900～940°Cの結晶として2,4-3-トリメチル-3-(3-ヒドロチル-3-イソオキサゾリル)尿素を得る。

特許出願人 塩野義製薬株式会社

代理人 弁理士 岩崎 光隆